

Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Analyse unfallbedingter Zahnverletzungen aus den Jahren
2004 - 2017 in Bezug auf Diagnose, Therapie und Komplikationen
unter besonderer Berücksichtigung der Avulsion***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Daniel David Müller

aus
München

Jahr
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter:	apl. Prof. Dr. Herr Jan Kühnisch
Zweiter Gutachter:	Prof. Dr. Frau Roswitha Heinrich-Weltzien
Dritter Gutachter:	apl. Prof. Dr. Herr Michael Stimmelmayer

Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
--------	--------------------------------------

Tag der mündlichen Prüfung:	10.06.2021
-----------------------------	------------

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Müller, Daniel David

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Analyse unfallbedingter Zahnverletzungen aus den Jahren 2004 - 2017 in Bezug auf
Diagnose, Therapie und Komplikationen unter besonderer Berücksichtigung der Avulsion

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.06.2021

Ort, Datum

Daniel D. Müller

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

Affidavit	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste.....	6
1. Darstellung des Eigenanteils	7
2. Einleitung	9
Projekthintergrund	9
Ethikvotum und Interessenkonflikt	10
Zielstellung	10
Material und Methoden	10
Studienpopulation	12
Wichtige Ergebnisse	13
Diskussion	14
3. Zusammenfassung	17
4. Abstract (English)	18
5. Veröffentlichung	19
6. Literaturverzeichnis	28
Danksagung	30
Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

eCRF	electronic Case Report Form (digitale Eingabemaske, Erhebungsbogen)
IADT	International Association of Dental Traumatology
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
PDL	periodontal ligament (Zahnhalteapparat)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
TDI	traumatic dental injury (unfallbedingte Zahnverletzung)
ZEPAG	Klassifikationssystem von dentalen Verletzungsmustern nach A. Filippi (Zahnhartsubstanz – Endodont – Parodont – Alveolarknochen – Gingiva)

Publikationsliste

Der vorliegenden, kumulativen Dissertation liegt nachstehende Publikationsleistung zu Grunde:

Müller, D.D., Bissinger, R., Reymus, M., Bücher, K., Hickel, R., Kühnisch, J.:
Survival and complication analyses of avulsed and replanted permanent teeth
Scientific Reports. **10**, 2841 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59843-1>

Webseite: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59843-1>

Die Publikation erfolgte unter der Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>), welche die Verwendung des Artikels in dieser Arbeit ausdrücklich gestattet.

1. Darstellung des Eigenanteils

Im folgenden Abschnitt wird der von Daniel D. Müller geleistete Eigenanteil am Gesamtprojekt zur Untersuchung traumatischer Zahnverletzungen und an der Publikation *Survival and complication analyses of avulsed and replanted permanent teeth* (Müller, D.D. et al. Scientific Reports, 10, 2020) dargestellt.

	Daniel D. Müller	Prof. Dr. J. Kühnisch	Ko-Autoren
Gesamtprojekt: Traumatische Zahnverletzungen			
Projektidee und Supervision des Gesamtprojektes	-	100%	-
Studienplanung und -design	10%	60%	30% Ko-Autoren
Erstellung digitale Eingabemaske (eCRF)	95%	5%	-
Systematische Sichtung der Patientenakten	50%	-	50% R.Bissinger
Datenerfassung und -eingabe	50%	-	50% R.Bissinger
Datenaufbereitung, -management und -auswertung	40%	5%	40% R.Bissinger 15% Ko-Autoren
Publikation: Verletzungsmuster Avulsion			
Publikationsidee	20%	80%	-
Literaturrecherche und Quellenangaben	100%	-	-
Datenaufbereitung, -management und -auswertung	100%	-	-
Statistische Analyse	100%	-	-
Zusammenstellung publizierbarer Ergebnisse	80%	10%	10% Ko-Autoren
Erstellung von Tabellen und Abbildungen	90%	10%	-
Manuskriptabfassung	85%	15%	-
Finalisierung des Manuskriptes	85%	10%	5% Ko-Autoren
Einreichung und Revision	100%	-	-

Das Gesamtprojekt zur Veröffentlichung der klinischen Daten von Traumafällen, die an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum 2004-2017 gesammelt wurden, bestand aus der Erfassung aller relevanten Patientenfälle, der Aufnahme der betreffenden Dokumentation und der jeweiligen nach Verletzungsmuster gegliederten Publikationen. Zu diesem Zweck konzipierte D. D. Müller unter Supervision von J. Kühnisch eine digitale Eingabemaske (eCRF) im Programm EpiData. Die Zusammenstellung aller behandelten Traumafälle sowie die Sichtung der Patientenakten aus den Archiven, erfolgte durch D. D. Müller und R. Bissinger, ebenso wie die folgende Einspeisung aller relevanten Daten in die eCRF und die Transformation in geeignete Datentabellen. Zur anschließenden Aufbereitung, Gliederung und Interpretation dieser Rohdaten wurden alle Autoren zu Rate gezogen, die Umsetzung und Finalisierung realisierten D. D. Müller, R. Bissinger und J. Kühnisch.

D. D. Müller übernahm alle Auswertungen im Teilprojekt der Avulsion. Nach Abschluss der Fallrecherche folgte die Identifikation zusätzlicher spezifischer Daten aus der Behandlungsdokumentation (Zahnrettungszeiten, Lagerungsmedium, Replantationsvorgehen, etc.). Im Anschluss entwarf D. D. Müller gemeinsam mit J. Kühnisch ein Konzept zur Verarbeitung, statistischen Analyse und Darstellung der gewonnenen Informationen und setzte dieses anschließend selbstständig um. Für die Berechnungen der Kaplan-Meier Überlebensanalysen nutzte D. D. Müller das Programm SPSS, während das Programm Excel zur deskriptiven Auswertung der Langzeitbeobachtungsdaten und Erstellung von Tabellen und Kurvendiagrammen diente. Die in der zugrunde liegenden Veröffentlichung verwendeten, klinischen und radiologischen Abbildungen (Figure 1) stellte J. Kühnisch zur Verfügung. Bei der Auswahl der publizierbaren Ergebnisse, Finalisierung der grafischen Elemente und der Abfassung des Manuskripts durch D. D. Müller stand J. Kühnisch beratend zur Seite. Das Manuskript wurde von allen Autoren kritisch überprüft und schließlich von D. D. Müller zur Publikation eingereicht. Nach Abschluss des Revisions- und Einreichungsprozesses durch D. D. Müller, wurde die finale Version von allen Autoren gelesen und freigegeben und im Februar 2020 im Journal *Scientific Reports* publiziert.

Die vorliegende Dissertation wurde allein durch D.D. Müller verfasst.

2. Einleitung

Projekthintergrund. Unfallbedingte Zahnverletzungen sind ein häufig vorkommendes Ereignis. Internationale Erhebungen zeigen, dass etwa ein Drittel der Vorschulkinder Verletzungen der Milchzähne erleidet; bleibende Zähne sind bei ungefähr einem Fünftel der Schulkinder sowie einem Sechstel der Erwachsenen betroffen¹⁻⁴. Während sich die geschädigten Gewebe den ZEPAG-Kategorien (Zahnhartsubstanz, Endodont, Parodont, Alveolarknochen, Gingiva) nach Filippi⁵ zuordnen lassen, ist die Einteilung und Benennung der Diagnose nach dem Klassifikationssystem nach Andreasens et al.⁶ weiter verbreitet. Dieses kann die gesamte Heterogenität der Zahnverletzungen, vom Schmelzsprung bis zur komplizierten Wurzelfraktur und von der Kontusion bis zur Avulsion abbilden. Dem schwerwiegenden Verletzungsmuster Avulsion können circa 3% der Unfallverletzungen zugeordnet werden⁷⁻⁹. Es wurde in der zugrunde liegenden Publikation¹⁰ näher untersucht und beschreibt den vollständigen Verlust eines Zahnes, welcher mit seiner Wurzel aus dem knöchernen Zahnfach herausgestoßen wird. Hierbei wird dem Zahnhalteapparat (PDL - periodontal ligament) erheblicher Schaden zugefügt und das Endodont des Zahnes nahe dessen Wurzelspitze durchtrennt. Es muss angenommen werden, dass der Unfall selbst, sowie die darauffolgende Unterversorgung, Austrocknung und mikrobielle Kontamination in unphysiologischer Umgebung, zu irreversiblen Schäden am PDL führen. Dieser Funktionsverlust kann zu unterschiedlichen Komplikationen im Heilungsverlauf führen, deren Schweregrad vom Ausmaß der Zellschädigung abzuhängen scheint. Dabei wird der Verweildauer des avulsierten Zahnes außerhalb des Zahnfaches bis zur Replantation oder bis zur Lagerung in einem geeigneten Medium¹¹ der größte Einfluss auf das Regenerationspotential des PDLs und in der Folge auf das Auftreten von Komplikationen zugeschrieben¹²⁻¹⁵. Während mit der Wurzelkanalbehandlung eine etablierte Therapieoption zur Prävention und Behandlung von Komplikationen des Endodonts zur Verfügung steht^{16,17}, können die verletzten oder zerstörten (zellulären) Strukturen des PDLs bislang nicht ursächlich therapiert oder ersetzt werden^{18,19}. Übliche das PDL betreffende Komplikationen können vom Verlust der natürlichen Zahnbeweglichkeit (Ankylose), über unterschiedlich weit voranschreitende Auflösungen der Zahnwurzel (Resorption), bis hin zum raschen Zahnverlust mit Entzündungszeichen reichen. Resorptionen treten auf, wenn das geschädigte PDL nicht mehr ausreichend in der Lage ist, die Zahnwurzel vor den physiologischen Knochenumbauprozessen abzuschirmen^{20,21}. Je nach Umfang zeigen sich kleinflächige selbstlimitierende Prozesse oder weitläufige stetig fortschreitende Ersatzresorptionen, in deren langfristigem Verlauf, die

Zahnwurzel zunehmend durch Knochen ersetzt wird. Treten Resorptionen in Zusammenhang mit Entzündungsprozessen auf, ist mit einer rascheren Zerstörung der Wurzel und der umgebenden Knochenstrukturen zu rechnen. Aufgrund des Schweregrads der Verletzung, des hohen Behandlungsaufwands und der oft unsicheren Prognose wird die Avulsion als schwerwiegendstes dentales Verletzungsmuster angesehen. Die Leitlinien der International Association of Dental Traumatology (IADT)²² zur Behandlung von Zahnverletzungen wurden zuletzt im Mai 2020 aktualisiert und weisen erneut auf die Notwendigkeit zur Veröffentlichung von aktuellen klinischen Daten hin.

Ethikvotum und Interessenkonflikt. In dieser retrospektiven klinischen Studie wurden sämtliche Verfahren, die menschliche Teilnehmer betrafen, in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Helsinki-Erklärung von 1964 beziehungsweise deren Ergänzungen durchgeführt. Die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München bestätigte dem vorliegenden Forschungsprojekt die ethische und rechtliche Unbedenklichkeit (Projektnummer 670-16). Alle Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zielstellung. Ziel dieser klinischen Studie war die Erhebung, Aufbereitung und Publikation klinischer Daten über Auftreten, Therapie und Langzeitfolgen von Zahnverletzungen nach Unfällen, welche an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Januar 2004 bis Juni 2017 behandelt wurden. Die vorliegende Arbeit berücksichtigt in diesem Zusammenhang primär Untersuchungen¹⁰ zu Zahnüberleben und Komplikationen von replantierten bleibenden Zähnen nach Avulsion, dem schwerwiegendsten Verletzungsmuster mit einer unsicheren Prognose. Arbeiten zu den weiteren Formen der Zahnverletzung erfolgen durch andere Autoren^{23,24}.

Material und Methoden. Wie in der zugrunde liegenden Publikation¹⁰ beschrieben, wurden im Rahmen des Gesamtprojektes zunächst alle von einem Zahnunfall betroffenen Patienten identifiziert, die die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) im Zeitraum zwischen Januar 2004 und Juni 2017 für eine Behandlung aufsuchten. Im Anschluss wurden die zugehörigen Patientenakten, welche bis zum Jahr 2012 in Papierform und danach elektronisch (Highdent Plus, CompuGroup Medical Dentalsysteme GmbH, Koblenz, Deutschland) vorlagen, erfasst und ausgewertet. Eine eigens

erstellte, digitale Eingabemaske (EpiData, EpiData Association, Odense, Dänemark) ermöglichte die anonymisierte und strukturierte Erfassung aller relevanten Daten. Neben der Aufnahme der allgemeinen Patienten- und Unfallinformationen, erlaubten separate Formulare für jeden betroffenen Zahn besonders detaillierte Angaben zu Erstversorgung, Befunden, Diagnosen, therapeutischen Maßnahmen und Langzeitbeobachtungen, inklusive der jeweiligen Zeitpunkte des Auftretens bzw. der Durchführung, zu registrieren. Bei Vorliegen von widersprüchlichen, zweideutigen oder fehlenden Informationen, wurde der Sachverhalt in der Projektgruppe diskutiert und die erforderlichen Angaben präzisiert. Der gesamte Datensatz wurde anschließend per CSV-Format in eine Exceltabelle (Office 365 Excel, Microsoft Corporation, Redmond, USA) übertragen und mit Hilfe von SPSS (SPSS Statistics for Windows, IBM Company, Armonk, USA) aufbereitet und analysiert. Die statistische Untersuchung von Avulsionsfällen beinhaltete auch die Überlebenswahrscheinlichkeitsanalyse nach Kaplan-Meier und die grafische Darstellung in Überlebenskurven²⁵. Die auf diese Weise ermittelten Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten der typischen Komplikationen und das Zahnüberleben nach Replantation in Relation zum Zeitintervall seit dem Unfall wurden in vier anschaulichen Kurvendiagrammen zusammengefasst. Die Behandlung verunfallter Zähne an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der LMU München folgte stets einem festen Behandlungsschema, das den aktuellen Leitlinien der IADT^{26–28} entsprach. Bei allen Unfallpatienten erfolgte die Aufnahme der allgemeinen medizinischen und unfallspezifischen Anamnese, die Abklärung des Tetanus-Impfschutzes und eine orientierende Untersuchung zum Ausschluss weiterer Verletzungen, einschließlich Schädel-Hirn-Traumata. Auf intra- und extraorale Befundung des Weich- und Hartgewebes und radiologische Untersuchung der verunfallten Region folgten Diagnosestellung nach Andreasens et al.⁶ und Kategorisierung nach der ZEPAG-Klassifikation⁵. Auf diese Weise wurde für jeden betroffenen Zahn die systematische Erfassung und Dokumentation des Verletzungsmusters sichergestellt. In einem Aufklärungsgespräch mit den Patienten bzw. deren Erziehungsberechtigten wurde die Arbeitsdiagnose formuliert, mögliche Therapieoptionen diskutiert und konsentiert, sowie die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen kommuniziert. Dem jeweiligen Verletzungsmuster entsprechend folgten Primärversorgung, weitere Behandlungssitzungen und Langzeitkontrollen.

Handelte es sich bei den verunfallten Zähnen um avulierte bleibende Zähne, war die höchste Priorität die sofortige Lagerung des Zahnes in einem physiologischen Nährmedium (z.B. SOS Zahnrettungsbox, Miradent, Duisburg, Deutschland oder Dentosafe, Medice, Iserlohn,

Deutschland), um das Überleben der PDL-Zellen sicher zu stellen¹¹. Die anschließende Therapie, mit dem Ziel der zügigen und schonenden Replantation, wurde gemäß nachstehendem Verfahrensablauf durchgeführt. Auf die Injektion eines Lokalanästhetikums folgten die Inspektion des verletzten Gewebes und die Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung. Daraufhin wurde der betreffende Zahn schonend in die Alveole eingebracht (Replantation) und mit leichtem Fingerdruck in seine ursprüngliche Position geführt. Diese Position wurde mit Hilfe von fließfähigem Komposit an einer Titan-Ringlebeschiene (Titan-Trauma-Splint, TTS, Medartis AG, Basel, Schweiz) fixiert und röntgenologisch kontrolliert. Bei Bedarf erfolgten die Nahtversorgung von Gingivaverletzungen sowie die Verordnung von Analgetika und/oder Antibiotika. Avulsierte Milchzähne wurden gemäß der Leitlinien²⁸ nicht replantiert. Nach der Primärversorgung folgten zeitnahe Behandlungssitzungen zur Kontrolle des Heilungsverlaufs (Zahnbeweglichkeit, Sensitivität, Perkussionsempfindlichkeit, etc.), Ausgliederung der temporären Schienung und Einleitung der endodontischen Therapie an replantierten Zähnen mit abgeschlossenem Wurzelwachstum durch Trepanation. Als medikamentöse Einlagefüllung diente wässriges Kalziumhydroxid (Ultracal, Ultradent Products GmbH, Köln, Deutschland). Bis zum Jahr ~2010 wurde dieses nach wenigen Wochen durch eine definitive Guttapercha-Wurzelkanalfüllung ersetzt. Ab ~2010 wurde vor der Wurzelkanalfüllung das Ausbleiben von Resorptionszeichen für mindestens 12 Monate sichergestellt, um Einschlüsse von nicht-resorbierbarem Wurzelfüllmaterial im Knochengewebe als Folge rascher Ersatzresorptionen auszuschließen. Bei Zähnen mit noch nicht abgeschlossenem Wurzelwachstum ist eine spontane Revaskularisierung des Wurzelkanalsystems beschrieben worden^{29–31}. Aus diesem Grund wurde die endodontische Therapie in Form der Apexifikation³² für diese Zähne erst nach anhaltend negativen Sensitivitätstests oder bei auftretender Entzündungssymptomatik begonnen. Allen Patienten wurde die Aufnahme in das Nachsorgeprogramm der Universitätsklinik, mit klinischer und radiologischer Kontrolle, zunächst nach 3, 6 und 12 Monaten, anschließend jährlich, angeboten.

Studienpopulation. Insgesamt wurden 1756 verunfallte Zähne (1344 permanente Zähne; 412 Milchzähne) bei 898 Patienten (529 männlich; 369 weiblich; Durchschnittsalter 16,9 Jahre) ermittelt, die eine Behandlung an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Januar 2004 bis Juni 2017 erhielten. Darunter waren 80 Fälle mit einer oder mehreren Avulsionen in der bleibenden Dentition bei 61

Patienten. 20 dieser avulsierten Zähne konnten nicht replantiert werden (Zahn irreversibel geschädigt: N = 10; schwerwiegende Allgemeinerkrankung: N = 6; andere Gründe: N = 4). Von den verbliebenen 60 Zähnen wurden wiederum 11 Zähne ausgeschlossen, da diese nur für einen verkürzten Beobachtungszeitraum von weniger als 60 Tagen verfügbar waren. Für die eingeschlossenen Fälle fanden die entsprechenden Nachsorgedaten aus den Patientenakten bis einschließlich Dezember 2018 Berücksichtigung. Final bestand die Studienpopulation zur Untersuchung von Avulsionen aus 49 avulsierten und replantierten bleibenden Zähnen (45 obere mittlere Schneidezähne, 2 obere Eckzähne, 2 untere mittlere Schneidezähne) bei 36 Patienten (20 männlich; 16 weiblich; Durchschnittsalter 13,8 Jahre).

Wichtige Ergebnisse. Insgesamt waren die mittleren oberen Inzisiven am häufigsten von Zahnunfällen betroffen (Zahn 11: 25,9%; Zahn 21: 24,3%; Milchzahn 51: 8,0%; Milchzahn 61: 8,9%). Die Betrachtung der involvierten Zahnstrukturen zeigte, dass Verletzungen der Zahnhartsubstanz bei der Gesamtzahl der Zähne von erster und bleibender Dentition mit insgesamt 60,2% (Schmelzfraktur und unkomplizierte Kronenfraktur: 38,1%; komplizierte Kronenfraktur: 8,2%; andere: 13,9%) am häufigsten vorkamen. Das Endodont erlitt in 49,8% (Dentinwunde: 29,3%; Pulpaeröffnung: 12,7%; andere: 7,8%) der untersuchten Fälle eine Verletzung. Das Parodont war bei 46,9 % (Kontusion und Luxation: 30,5%; Avulsion: 7,2%; andere: 9,2%) der Zahnunfälle beteiligt. Alveolare (3,7%) und gingivale (3,8%) Strukturen erlitten nur selten behandlungswürdige Begleitverletzungen.

Bei der detaillierten Untersuchung¹⁰ aller avulsierten und replantierten bleibenden Zähne (N=49) wurde der Verlust von 17 Zähnen (N=17/49, 34,7%) bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 3,5 Jahren dokumentiert. Dieser trat in 11 Fällen bei diagnostizierter entzündlicher Resorption (N=11/17, 64,7%) und in 6 Fällen bei Ersatzresorption (N=6/17, 35,3%) auf. Somit blieben 32 Zähne (N=32/49, 65,3%) erhalten (Ersatzresorption: N=18/32, 56,2%; funktionelle Heilung: N=14/32, 43,8%). Die höchste Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen bestand innerhalb von zwei Jahren nach dem Unfall. Im Gegensatz dazu blieb das Risiko für den Verlust der replantierten Zähne über den gesamten Beobachtungszeitraum konstant. Dieser trat im Durchschnitt nach 3,2 Jahren (SD, 2,5 Jahre; Spannweite: 0,2-8,8 Jahre) ein. Nach der zugrundeliegenden Diagnose differenziert, ließ sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 1,7 Jahren (SD, 1,0 Jahre; Spannweite, 0,2-4,0 Jahre) im Zusammenhang mit entzündlichen Resorptionen, sowie von 6,1 Jahren (SD, 1,8 Jahre; Spannweite, 3,9-8,8 Jahre) bei

Ersatzresorptionen beobachten. Die prognostisch vorteilhafteste Diagnose für replantierte bleibende Zähne ist die funktionelle Heilung, die in 26,5% (N = 13/49) der beschriebenen Fälle beobachtet wurde und im Beobachtungszeitraum nicht zu Zahnverlusten führte.

Diskussion. In dieser Studie wurden, neben einer Übersicht des aktuellen klinischen Behandlungsspektrums der zahnärztlichen Traumatologie, detaillierte Angaben zur Erstversorgung, Weiterbehandlung und Langzeitfolgen von replantierten bleibenden Zähnen nach traumatischer Avulsion präsentiert¹⁰. An die Ersthelfenden bei Zahnunfällen stellen die Leitlinien zur Zahnavulsion der IADT²⁸ sehr hohe Ansprüche. Obwohl diese zumeist zahnmedizinische Laien sind, soll sichergestellt werden, dass es sich um einen Zahn der zweiten Dentition handelt, gegebenenfalls eine schonende Reinigung erfolgen und der betroffene Zahn zügig und vor Ort replantiert werden. Erscheint die Sofortreplantation nicht möglich, wird die schnellstmögliche Lagerung in einem physiologischen Nährmedium gefordert. Diese Maßnahmen dienen zweifellos dem Vitalerhalt der PDL-Zellen und wirken sich positiv auf die Prognose replantierter Zähne aus, doch zeigen die in dieser Studie¹⁰ ermittelten Zeiträume, dass die optimale Primärversorgung avulsierter Zähne in der Realität eine Ausnahme darstellt. Ab dem Unfallzeitpunkt vergingen durchschnittlich 82 Minuten bis ausgeschlagene Zähne in ein feuchtes Medium gegeben wurden und durchschnittlich 173 Minuten bis zur Replantation. Lediglich zwei Zähne wurden sofort am Unfallort replantiert und nur bei drei weiteren gelang die feuchte Lagerung innerhalb von 15 Minuten. Das Lagerungsmedium war in rund einem Viertel der untersuchten Fälle (N=13/49, 26,5%) ein dafür vorgesehenes physiologisches Nährmedium (Zahnrettungsbox), welches sich, verglichen mit sonstigen Lagermedien (Milch, Kochsalzlösung, Leitungswasser, etc.), augenscheinlich positiv auf die Prognose des replantierten Zahnes auswirkte. Die professionelle zahnmedizinische Erstversorgung der avulsierten Zähne erfolgte bei ungefähr zwei Drittel der untersuchten Fälle (N=32/49, 65,3%) an der Universitätsklinik, in den übrigen Fällen alio loco¹⁰. Der in den Leitlinien der IADT²⁸ geforderte Zeitraum von 2 Wochen von Unfallzeitpunkt bis Trepanation und Schienenentfernung an den replantierten Zähnen wurde bei circa einem Drittel (N=15/49, 30,1%) der beobachteten Patientenfälle eingehalten. Als mögliche Ursachen für die Verzögerung kommen der Behandlerwechsel an die Universitätsklinik, nicht eingehaltene Terminvereinbarungen oder die abwartende Haltung bei Zähnen mit nicht abgeschlossenem Wurzelwachstum in Frage. Die vorliegenden Daten lassen keine auffälligen

negativen Folgen für das Zahnüberleben oder das Auftreten von Komplikationen erkennen, die aus den genannten Verzögerungen resultieren könnten¹⁰.

Im Hinblick auf die Langzeitfolgen nach Replantation von avulsierten Zähnen fällt zunächst die große Heterogenität der Ergebnisse auf. Diese können vom klinisch unauffälligen Zahnerhalt bis zum raschen Zahnverlust mit teils schmerzhaften Entzündungszeichen reichen, wobei Symptome unter Umständen erst Jahre nach dem Unfall auftreten können. Die in dieser retrospektiven Arbeit¹⁰ ermittelte Gesamtüberlebensrate von 65,3% (N = 32/49) erscheint verglichen mit den Erfolgsraten anderer Disziplinen in der Zahnheilkunde, ausgesprochen niedrig. Sie steht jedoch im Einklang mit anderen Veröffentlichungen, die für replantierte Zähne nach Avulsion Überlebensraten zwischen 50,0% und 83,3% angeben³³⁻³⁹ und unterstreicht den Schweregrad dieses spezifischen Verletzungsmusters. In der vorliegenden Studienpopulation waren folgende Zusammenhänge zwischen mit dem Auftreten von Resorptionen und Zahnverlusten in den Kaplan-Meier-Überlebenswahrscheinlichkeits-Kurven erkennbar¹⁰: Alle in dieser Studie untersuchten replantierten Zähne mit der Diagnose „entzündliche Resorptionen“ (N = 11/49, 22,5%) gingen innerhalb von 4 Jahren verloren, mit der höchsten Zahnverlustrate innerhalb der ersten 2 Jahre nach dem Unfall. Im Vergleich dazu zeigten sich von Ersatzresorption betroffene Zähne (N=25/49, 51,0%) über längere Zeiträume klinisch asymptomatisch und ohne erhöhte Verlustrate. Erst im Verlauf von 5 - 9 Jahren nach dem Unfall nahm die Wahrscheinlichkeit für Zahnverluste in dieser Gruppe zu. Die beste Prognose nach Avulsion zeigten replantierte Zähne, die innerhalb der ersten 3 Jahre nach dem Unfall keine Anzeichen für Resorptionen aufwiesen. Daraus können für den Kliniker relevante Schlüsse für die Intervalle zwischen den Kontrolluntersuchungen nach Replantationen gezogen werden. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass die meisten Fälle von Avulsionen jugendliche Patienten betreffen^{3,9}, und somit bereits der temporäre Erhalt des replantierten Zahnes und des umliegenden Knochengewebes bis in das implantationsfähige Alter von großer Bedeutung ist. Um die Prognose für avulsierte und replantierte Zähne in der Zukunft zu verbessern, sollte weiterhin versucht werden die Zahnrettung in den kritischen ersten 15 Minuten nach dem Zahnunfall, durch Anleitung der Bevölkerung zur Vor-Ort-Replantation und Bereitstellung von Zahnrettungsboxen, zu optimieren. Darüber hinaus werden neue Ansätze benötigt, um die Behandlung von avulsierten Zähnen, insbesondere des geschädigten PDLs, nach suboptimaler Zahnrettung grundlegend neu zu gestalten.

In der Vergangenheit wurden Zusammenhänge zwischen dem Status des Wurzelwachstums avulsierter Zähne und dem Erfolg der Replantation beobachtet^{34,38,40}. Die hier untersuchte Population beinhaltete 25 (51 %) Zähne mit offenen Aperturen an den Apizes (Apexöffnung > 1 mm in Röntgenbildern) und 24 (49 %) mit abgeschlossenem Wurzelwachstum (Apexöffnung < 1 mm). Zwischen beiden Gruppen gab es keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Auftreten von Komplikationen und das Zahnüberleben¹⁰.

Die folgende Ausführung zu den Stärken und Limitationen dieser Studie zur Untersuchung von avulsierten bleibenden Zähnen entspricht der Einschätzung in der zugrunde liegenden Veröffentlichung¹⁰. Auf Grundlage der langjährigen zahnmedizinischen Versorgung und Betreuung von Zahnunfällen, insbesondere von Avulsionen, konnten wertvolle Langzeitdaten gewonnen werden. Veröffentlichungen dieser Art waren im letzten Jahrzehnt selten^{33,34,38,39}, sind aber notwendig, um den gegenwärtigen Stand der realen Behandlungspraxis widerzuspiegeln und kommen der Forderung der IADT nach mehr klinischen Daten²² nach. Obwohl randomisierte prospektive Studien in der evidenzbasierten Medizin als überlegen gelten, sind diese kaum auf das vorliegende Verletzungsmuster anwendbar. In der akuten Notfallsituation haben die rasche Replantation der avulsierten Zähne und die Betreuung der meist minderjährigen Unfallopfer höchste Priorität, so dass die Anforderungen an die systematische prospektive Datenerhebung kaum erfüllt werden können. Eine Einschränkung für diese Studie bestand darin, dass sich mehrere Patienten gegen eine Langzeitnachsorge an der Universitätsklinik entschieden, und somit nicht für die Studie zu Zahnüberleben und Komplikationen bei avulsierten Zähnen zur Verfügung standen, da nur Fälle mit einer Mindestbeobachtungszeit von 60 Tagen eingeschlossen wurden. Dies trug zwar dazu bei, die Heterogenität in der Studienpopulation zu begrenzen, reduzierte jedoch die Anzahl der untersuchten Fälle. Zu erwähnen ist, dass mehrere Patienten ihre primäre zahnärztliche Versorgung nicht an der Universitätsklinik erhielten, sondern erst im späteren Verlauf, mitunter aufgrund erlittener Komplikationen, vorstellig wurden. Dies könnte zu einer Überrepräsentation unerwünschter Ereignisse in dieser Fallserie geführt haben. Da die geringe Fallanzahl den Einsatz von Regressionsanalysen erheblich einschränkt, wurden ausschließlich deskriptive statistische Daten geliefert, die anstelle von detaillierten explorativen Analysen einen Überblick über die aktuelle klinische Realität geben. Um größere Fallzahlen erfassen zu können, ist auf die Notwendigkeit standardisierter multizentrischer Studien oder eines Spezialistennetzwerks zur explorativen statistischen Untersuchung nach Avulsion hinzuweisen.

3. Zusammenfassung

Die regelmäßige Erfassung und Publikation aktueller klinischer Daten von unterschiedlichen Behandlungsstandorten bildet die wissenschaftliche Grundlage der modernen evidenzbasierten Medizin. Dies stellt die Reproduzierbarkeit bisheriger Ergebnisse sicher, definiert den aktuellen Wissensstand des jeweiligen Fachgebiets und dient schlussendlich der steten Optimierung vorhandener Behandlungskonzepte. Außerdem ermöglicht die multizentrische Berichterstattung auch in Forschungsgebieten mit begrenzten Fallzahlen die Zusammenstellung umfangreicherer Datensätze. Dadurch können beispielsweise bei der Untersuchung seltener Verletzungsmuster explorative statistische Analysemöglichkeiten zur Anwendung kommen. Das Gesamtprojekt zur Publikation klinischer Daten der dentalen Traumaversorgung an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von 2004 bis 2017 dient diesem Zweck. Das Projekt beinhaltet die retrospektive Aufarbeitung von 898 Patientenfällen mit 1756 verunfallten Zähnen und die Veröffentlichungen in mehreren verletzungsmusterspezifischen Artikeln.

Die vorliegende Studie legte den Schwerpunkt auf das Verletzungsmuster Avulsion und untersuchte Zahnüberleben und Auftreten von Komplikationen, wie Ersatzresorption oder entzündlicher Resorption, gegenüber der funktionellen Heilung, nach der Replantation von avulsierten bleibenden Zähnen. An der Universitätsklinik erfolgte die Therapie verunfallter Zähne gemäß den Leitlinien der International Association of Dental Traumatology (IADT), die 2007 herausgegeben und seitdem stetig aktualisiert wurden. Die Studienpopulation umfasste 36 Patienten mit 49 behandelten Zähnen, welche mindestens für einen Zeitraum von 60 Tagen zur Nachbehandlung und Beobachtung verfügbar waren. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 3,5 Jahre. Bei 26,5% (N = 13/49) der untersuchten Avulsionsfälle konnte eine funktionelle Heilung beobachtet werden. Weitere 51,0% (N = 25/49) der replantierten Zähne zeigten Ersatzresorptionen, wovon rund ein Viertel (N = 6/25, 24,0%) im weiteren Verlauf verloren ging (Mittelwert 6,1 Jahre). Im Vergleich dazu führte die entzündliche Resorption bei allen betroffenen Zähnen (N=11/49, 22,5%) zu ausgesprochen frühen Zahnverlusten (Mittelwert, 1,7 Jahre). Somit konnte in dieser Studie eine Gesamtüberlebensrate von 65,3% (N = 32/49) ermittelt werden. Dieses Ergebnis zeigt eindrucksvoll, dass die Avulsion eine schwerwiegende Zahnverletzung mit weitgehend unvorhersehbarer Prognose ist. Weitere Grundlagenforschung ist notwendig, um eine erfolgsversprechende Therapie avulsierter Zähne, insbesondere des durch Austrocknung und Kontamination kompromittierten Zahnhalteapparates, zu etablieren.

4. Abstract (English)

The frequent publication of clinical data from various treatment facilities is the foundation of modern evidence-based medicine. This procedure ensures the reproducibility of previous results and helps to determine the current state of knowledge, ultimately aiming at the constant improvement of existing treatment procedures. Furthermore, it enables the accumulation and evaluation of substantial data sets, even when the number of available cases is limited, for example due to rarely occurring injury patterns. The overarching project for the publication of clinical data on dental trauma care provided between 2004 and 2017 at the Department of Conservative Dentistry and Periodontology of the Ludwig-Maximilians-University in Munich is designed to fulfil this purpose. It includes the retrospective review of 898 patient cases with 1756 injured teeth and the publication in multiple articles, assorted according to the specific injury pattern.

The present study focused on avulsion of permanent teeth. The investigation of tooth survival rates and the occurrence of complications, such as replacement resorption or inflammatory resorption compared to functional healing, affecting avulsed teeth after replantation was the primarily object. The treatment principles for injured teeth at the university hospital followed the guidelines of the International Association of Dental Traumatology (IADT), which have been constantly updated. The study population was composed of 36 patients with 49 affected teeth who received at least 60 days of follow-up treatment and monitoring. The average observation period amounted to 3.5 years. Functional healing was observed in 26.5% (N = 13/49) of the evaluated cases. Another 51.0% (N = 25/49) of the replanted teeth were affected by replacement resorption, of which about one quarter (N = 6/25, 24.0%) was lost in the further course (mean 6.1 years). In contrast to this, inflammatory resorption led to rapid tooth loss (mean, 1.7 years) in all affected teeth (N=11/49, 22.5%). Conclusively, an overall survival rate of 65.3% (N = 32/49) was determined in this study. This relatively low rate demonstrates that avulsion is a serious dental injury with a largely unpredictable prognosis. Further research seems to be needed in order to develop regenerative treatment options for avulsed teeth with seriously damaged periodontal structures.

OPEN

Survival and complication analyses of avulsed and replanted permanent teeth

Daniel David Müller, Ricarda Bissinger, Marcel Reymus, Katharina Bücher, Reinhard Hickel & Jan Kühnisch *

This retrospective clinical study investigated the survival probability of avulsed and replanted permanent teeth in relation to functional healing, replacement and inflammatory resorption. The explorative data analysis included data from 36 patients and 49 replanted permanent teeth with a minimum observation time of 60 days; the patients were generally treated according to the current guidelines of the International Association of Dental Traumatology at the university hospital in Munich, Germany, between 2004 and 2017. The mean observation period was 3.5 years. Functional healing was observed in 26.5% (N = 13/49) of the included avulsion cases. In comparison, replacement resorption affected 51.0% (N = 25/49) of the replanted teeth, of which 24.0% (N = 6/25) were lost over the course of years (mean, 6.1 years). In contrast, inflammatory resorption resulted in the early loss of all replanted teeth (mean, 1.7 years) and affected 22.5% (N = 11/49) of all the monitored teeth. Therefore, it can be concluded that tooth avulsion remains a severe dental injury with an unpredictable prognosis. This topic demands further fundamental research aiming to maintain and/or regenerate the periodontal ligament after tooth avulsion, particularly in association with non-physiological tooth rescue.

Tooth avulsion is defined as the complete loss of a tooth out of the alveolar bone socket as a result of an accident and represents a severe traumatic dental injury (TDI). Tooth avulsion mostly affects incisors in children and adolescents and is often associated with an unpredictable outcome and long-term treatment burden^{1–3}. After replantation of the tooth, the prognosis commonly remains uncertain. Replacement resorption or inflammatory resorption are probable adverse outcomes in comparison to the more favourable functional healing (Fig. 1)⁴. Tooth resorption appears to be most likely in cases when connective tissue between the root cementum surface and the alveolar bone – the periodontal ligament (PDL) – is severely damaged. By mechanical destruction either during or after TDI, the cells on the root surface can be considerably impaired during the extra-oral dry time of the avulsed tooth. Therefore, immediate rescue of the avulsed tooth, without inducing further mechanical stress or contamination, by placement in a tooth rescue box with a physiological storage medium before the PDL cells dry out is of the utmost importance^{5–8}. Physiologically, the roots of undamaged teeth are protected against resorption by a tissue layer of unmineralized organic cementum. Depending on the severity of the traumatic defect, the number of surviving PDL cells and, consequently, the cementum's ability to regenerate, this layer may no longer act as a sufficient barrier between the dental hard tissue and the adjacent bone, thus no longer protecting the root from active clastic cells. Consequently, the PDL and the root structure might be involved in (physiological) bone remodelling processes and be replaced partially or completely by bone. In favourable cases, this effect will appear in only smaller demarcated areas for a limited period, leading to an acceptable prognosis, even if ankylosis and/or infraposition occur ("functional healing"). In more severe cases, resorption may continue, resulting in a complete loss of the root structure. If this final state is reached, incidental loss of the remaining tooth crown is to be expected ("replacement resorption"). In addition, pathological stimuli, such as bacterial contamination or infection and the associated toxins, necrotic cell debris, and mechanical stress, may enhance the resorption process and lead to rapid tooth loss in most cases ("inflammatory resorption")^{9–12}. These cellular processes are influenced by several other factors, such as the individual's medical and dental characteristics and the quality of on-site primary (emergency) and sequential dental treatment, and therefore affect the overall prognosis of tooth survival.

The best practice recommendations include storage, replantation and splinting of the tooth. While these guidelines are constantly revised by experts^{13–15}, data on the clinical efficacy of these treatment recommendations

Department of Conservative Dentistry and Periodontology, School of Dentistry, Ludwig-Maximilians Universität, München, Munich, Germany. *email: jkuehn@dent.med.uni-muenchen.de

Functional healing/ Ankylosis

Clinical: Symptomless, possibly high-pitched percussion sound, reduced mobility & mostly no infraposition
Radiographic: (Localised) Alteration of the lamina dura & no signs of progressive tooth resorption.

Replacement resorption

Clinical: Symptomless, possibly high-pitched percussion sound, reduced mobility & infraposition
Radiographic: Clear signs of tooth resorption, lamina dura (partially) undetectable, lacunas filled with bone & bone directly attached to the root.

Inflammatory resorption

Clinical: Symptomatic, tender to percussion, increased mobility & inflammation (pain, swelling, fistula)
Radiographic: Radiolucent tooth & bone resorption.

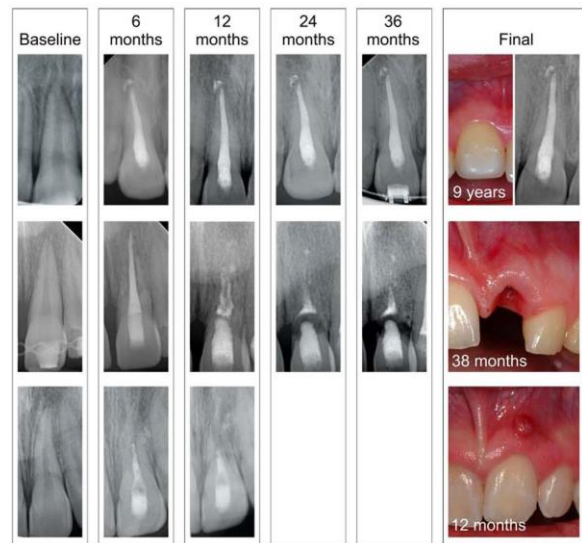


Figure 1. Overview of potential diagnoses for avulsed permanent teeth after replantation.

are sparse^{16–20}. Therefore, this retrospectively designed clinical study aimed to analyse the prognosis for avulsed and replanted permanent teeth regarding longevity and complications in relation to relevant influential variables, e.g., dry storage time, extra-alveolar storage time, storage media, splinting time, and time to initiation of root canal treatment.

Materials and Methods

Ethical approval. All the procedures in these studies involving human participants were performed in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The present study protocol was approved by the ethics committee of the Medical Faculty at the Ludwig-Maximilians University (LMU) of Munich (No. 670-16). Informed consent was obtained from each participant included in the study and/or their legal guardians.

Standardized review of patient records. The patient documentation system at the Department of Conservative Dentistry and Periodontology at the LMU of Munich, Germany (university hospital), which includes paper patient files and, from 2012 onwards, files stored in a digital documentation system (Highdent Plus, CompuGroup Medical Dentsysteme GmbH, Koblenz, Germany, version 5.57), was systematically screened by two dental professionals (DDM, RB). The records of patients who came to the university hospital with the request for examination and/or treatment of at least one avulsed permanent tooth from January 2004 to June 2017 were selected. Corresponding follow-up data were collected until June 2018. Teeth that were lost due to non-traumatic causes, such as caries, periodontal diseases, developmental defects or other diagnoses, were not considered. To enable structured data acquisition, an electronic case report form (EpiData, EpiData Association, Odense, Denmark, version V4.0.2.49) was designed, and all relevant information was entered. This included the individual patient information, the cause of the accident, on-site primary care (tooth rescue procedure, time periods, storage medium) and prior dental treatment to the extent to which this information could be obtained from the patient's description, as well as details about the diagnosis, treatment and monitoring at the university hospital. If available, dental and medical reports, radiographs and photographs were used as an additional source to complement the dataset. Undocumented details were considered “missing information”.

Study population. Initially, 32 male and 29 female patients (mean age, 13.8 years; range, 5–82 years) were identified, with 80 avulsed permanent teeth (74 upper incisors, 3 lower incisors, 2 upper canines, 1 lower canine) among them. Among 14 patients, 20 teeth were not replanted (teeth not recovered or too damaged: N = 10; severe medical condition: N = 6; other reasons: N = 4). To provide reliable conclusions about the course of treatment, the minimum observation time for this study was set to 60 days. This resulted in the exclusion of 11 patients (11 teeth) who were not seen for subsequent treatment and/or recall at the university hospital. Consequently, the final study population consisted of 36 patients (20 males and 16 females) with 49 replanted avulsed permanent teeth (1.36 replanted teeth per individual) (45 upper incisors, 2 lower incisors, 2 upper canines). This group comprised 24 patients with 32 teeth who underwent primary trauma management at the university hospital and 12 patients with 17 teeth who received dental care by an external dental health care provider (*alio loco*) and were seen and/or treated at the university hospital after.

Diagnostic and treatment principles. The International Association of Dental Traumatology (IADT) offers guidelines for the management of TDI, including the treatment of avulsed permanent teeth¹⁵. The treatment principles at the university hospital followed the current best practice recommendations and some of the recommendations for treatment options based on consensus opinions. Patients seeking trauma care at the university hospital were immediately treated according to an emergency protocol. Even prior to obtaining the medical and accident-related history, all the avulsed teeth were instantly placed in a tooth rescue box (SOS Zahnrettungsbox, Miradent, Hager & Werken GmbH & Co. KG, Duisburg, Germany; Dentosafe, Medice, Iserlohn, Germany) by the first responding dental professional if these teeth were not already stored in a physiological medium or replanted before presentation. A tooth rescue box contains a physiological medium that preserves the vitality and proliferative capacity of PDL cells of isolated teeth. This physiological medium is pH-balanced, contains inorganic salts, amino acids and further ingredients such as glucose, buffering agents, vitamins and a preservative²¹. The emergency protocol included an initial medical examination to exclude central neurological damage and other severe bodily injuries, collection of the full medical and specific trauma history, instructions for tetanus protection, clinical and radiographic diagnostics, and treatment planning, aiming for replantation of the avulsed teeth as soon and as accurately as possible. In addition, the patients and/or guardians were educated on the treatment options, risks, follow-up procedures and possible outcomes as well as the related preparations and the actual replantation process. The avulsed permanent teeth were replanted according to the following procedure after the administration of local anaesthesia: The root surface and alveolar socket were examined and cleaned with saline. If required, repositioning and adaptation of the socket and adjacent tissues was performed. Then, individualisation and fixation of a semi-rigid splint (titanium trauma splint, TTS, Medartis AG, Basel, Switzerland) to adjacent teeth was performed prior to replantation of the affected teeth. Subsequently, the emergency procedure was completed by careful replantation, manual repositioning with slight digital pressure and fixation of the avulsed teeth to the splint with a flowable composite, followed by clinical and radiographic verification of adequate positioning. Suturing of the soft tissue was provided, if necessary. Antibiotics were prescribed on an individual basis. No extra-oral root canal treatment was performed, as the primary goal was the fastest possible and most gentle replantation in order to preserve PDL cell vitality.

All the patients were offered to be admitted according to the follow-up procedure of the university hospital for further dental treatment and long-term evaluation of the replanted teeth, including radiographic monitoring after 3, 6 and 12 months followed by a yearly recall thereafter. In recall sessions at the university hospital, the teeth and their surroundings were inspected visually as well as manually, and their mobility, percussion and sensitivity were tested using a refrigerant spray (Kältespray, Orbis, Münster, Germany) and/or electric pulp test (EPT, Parkell, Inc., Farmingdale, NY, USA), following a standardized examination protocol.

In all mature teeth with closed apices, preparation of an access cavity to the pulp chamber (trepanation) was executed, followed by intracanal medication via an aqueous calcium hydroxide solution (Ultradent, Ultradent Products GmbH, Köln, Germany) in a timely manner after replantation, depending on the sensitivity testing result, patient compliance and time and place of primary dental care²². In replanted teeth with immature root development, apexification²³ was performed when consistent negative sensitivity testing for approximately 3 months indicated that no spontaneous revascularization of the traumatized pulp²⁴ had occurred. Generally, the trauma splint was removed after endodontic treatment had been initiated. A definitive root canal filling with gutta-percha was performed in a timely manner, following trepanation, until 2010. Thereafter, a minimum calcium hydroxide application time of 12 months was considered appropriate to ensure the most effective decontamination of the root canal system^{22,25} and to rule out any rapid resorption processes requiring an early removal of applied definitive root canal fillings. Treatment protocols for avulsed teeth primarily treated by an external dental care provider may have differed.

Statistics. All data were exported from the compiled EpiData database into an Excel (Office 365 Excel, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA, version 1804) sheet in a CSV file for further analysis. The descriptive data analysis was performed in Excel and SPSS (SPSS Statistics for Windows, IBM Company, Armonk, NY, USA, version 21.0.1). Analysis of the lifetime data included Kaplan-Meier estimations²⁶. The survival curves show a summary of the survival experience of avulsed and replanted teeth, first for the entire study population that experienced complications, including tooth loss, in relation to the time elapsed since the accident. In this illustration, a single tooth might be linked to multiple complications at different time points (Fig. 2a). Second, the final diagnosis of each replanted tooth was utilized to assign each tooth to the corresponding category of functional healing/ankylosis, replacement resorption or inflammatory resorption (Fig. 2b–d). The estimated survival curves present the onset of the respective complication separately from tooth loss.

Results

A total of 36 patients with a mean of 1.36 avulsions per individual were included. Accidents occurred during outdoor activities (N = 7 patients, 19.4%), at school (N = 7, 19.4%), in public places and on public transportation (N = 6, 16.7%), at home (N = 5, 13.9%), or at an unspecified location (N = 11, 30.6%). Most of the avulsions of this study population occurred due to falls (N = 16, 44.4%), while injuries inflicted by violence (N = 3, 8.3%), traffic accidents (N = 2, 5.6%), syncope (N = 2, 5.6%) and sports (N = 1, 2.8%) seemed to play only a minor role. The cause of the accident was not identifiable in 12 cases (33.3%).

The mean observation period for all the included 49 avulsed and replanted teeth amounted to 3.5 years, with a standard deviation (SD) of 3.2 years, ranging from 0.2 years to 11.1 years. Approximately two-thirds (N = 32, 65.3%) of all teeth were treated primarily at the university hospital, mostly on the day of the accident. The remaining one-third of all cases (N = 17, 34.7%) were referred to the university hospital during the monitoring process within a mean of 210 days (SD, 455.8 days; range, 0.0–1814 days) after the TDI. According to the patient recordings, the avulsed teeth remained in a non-physiological environment until storage in a physiological medium for a

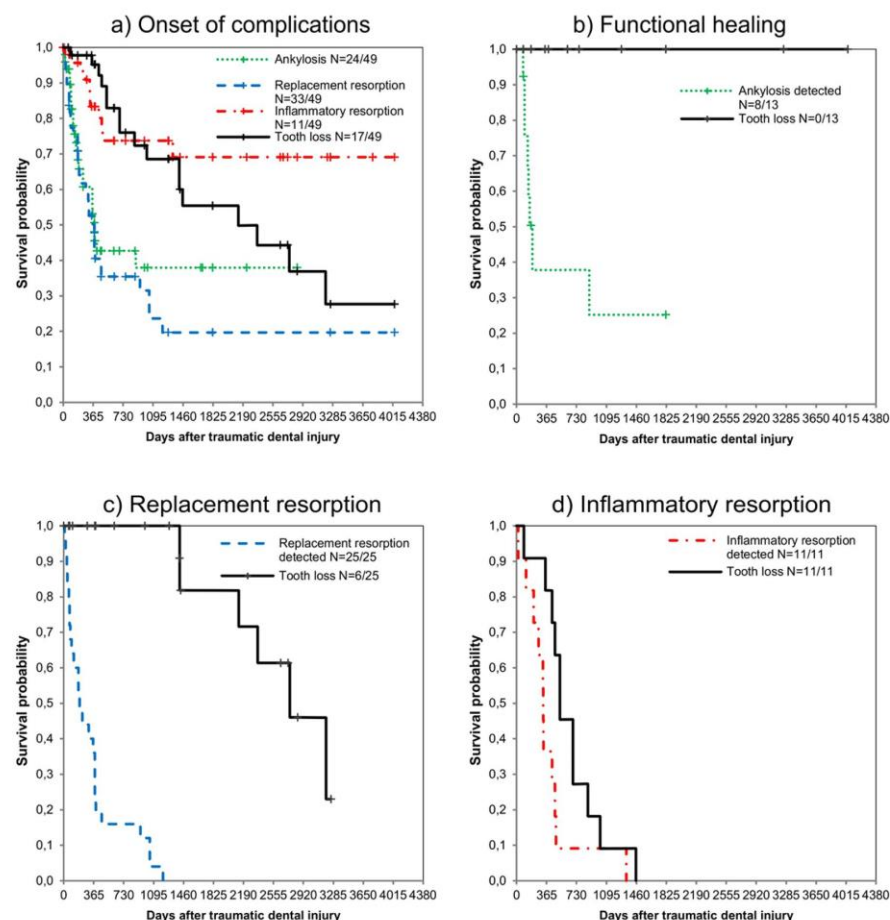


Figure 2. The Kaplan-Meier estimated survival curves for avulsed and replanted teeth with the onset of potential complications, including tooth loss. (a) All documented complications in all observed teeth ($N = 49$), irrespective of the final diagnosis; a single tooth might be linked to multiple diagnoses at different times. (b) Cases with a final diagnosis of functional healing/ankylosis ($N = 13$); no teeth were lost in this category. (c) Cases with a final diagnosis of replacement resorption ($N = 25$). (d) Cases with a final diagnosis of inflammatory resorption ($N = 11$).

mean of 82 min (SD, 76.9 min; range, 1–300 min) and were replanted after an average time period of 173 min (SD, 203 min; range, 5–1110 min) after the initial accident. No spontaneous pulp revascularization could be observed. Removal of the definitive root canal fillings was indicated in 7 (36.8%) out of 19 teeth due to ongoing inflammatory ($N = 3$, 42.9%) or replacement resorptions ($N = 4$, 57.1%). The details regarding the time intervals in relation to the dental measures and the setting of primary dental care can be found in Table 1.

The loss of replanted teeth occurred in 17 cases ($N = 17/49$, 34.7%; inflammatory resorption: $N = 11/17$, 64.7%; replacement resorption: $N = 6/17$, 35.3%); thus, 32 teeth ($N = 32/49$, 65.3%) were preserved (replacement resorption: $N = 18/32$, 56.2%; functional healing: $N = 14/32$, 43.8%). Tooth loss occurred on average after 3.2 years (SD, 2.5 years; range, 0.2–8.8 years). With regard to the underlying causes, an average period of 1.7 years (SD, 1.0 year; range, 0.2–4.0 years) in the cases of inflammatory resorption and an average period of 6.1 years (SD, 1.8 years; range, 3.9–8.8 years) in the cases of replacement resorption were observed. More descriptive data in relation to the relevant clinical variables are given in Tables 2 and 3.

The Kaplan-Meier estimated survival curves in Fig. 2a show the highest probability for the detection of complications in the first two years after TDI and a consistent risk for tooth loss over the entire observation period. On closer examination of the individual categories, it becomes apparent that there is a high probability of tooth survival for replanted teeth that healed without complication or ankylosis (Fig. 2b). For teeth with replacement resorption but no inflammation (Fig. 2c), tooth loss was a probable outcome but was more likely to occur many

Time interval	Setting of primary care after dental trauma	Mean	SD	Min	Max
Observation period [d]	University hospital (N = 32)	1416.4	1269.3	62	4037
	External dental care provider (N = 17)	973.0	885.1	72	3220
TDI to first visit at university hospital [d]	University hospital (N = 32)	0.1	0.2	0	1
	External dental care provider (N = 17)	210.0	455.8	0	1814
TDI to storage of tooth in medium: Dry storage [min]	University hospital (N = 13)	93.1	79.3	5	300
	External dental care provider (N = 8)	63.3	69.0	1	230
	Missing information (N = 28)	—	—	—	—
TDI to replantation: Extra-alveolar storage [min]	University hospital (N = 21)	205.8	233.2	60	1110
	External dental care provider (N = 10)	105.0	78.1	5	250
	Missing information (N = 18)	—	—	—	—
Splinting time [d]	University hospital (N = 32)	24.5	14.3	8	65
	External dental care provider (N = 13)	62.3	74.4	10	219
	Missing information (N = 4)	—	—	—	—
TDI to trepanation [d]	University hospital (N = 32)	36.3	30.2	0	158
	External dental care provider (N = 12)	115.8	142.9	0	423
	Missing information (N = 5)	—	—	—	—
TDI to definitive root canal filling [d]	University hospital (N = 14)	152.4	214.4	8	886
	External dental care provider (N = 5)	214.4	194.0	0	444
	No root canal filling (N = 26)	—	—	—	—
	Missing information (N = 4)	—	—	—	—
Root canal filling to removal [d] (N = 19)	University hospital (N = 5)	616.6	473.7	214	1424
	External dental care provider (N = 2)	219.0	0.0	219	219
	No revision (N = 12)	—	—	—	—
TDI to loss of tooth [d] (N = 17)	University hospital (N = 9)	1257.8	835.1	89	2755
	External dental care provider (N = 8)	1133.6	941.6	351	3197

Table 1. Distribution of time intervals for crucial parameters determined for replanted permanent teeth, depending on the location of primary trauma treatment (N = 49).

years after the detection of resorption. In contrast, inflammatory resorption was likely to cause rapid tooth loss (Fig. 2d).

The cohort comprised of 25 (51%) immature teeth with open apertures at apices (>1 mm in radiographs) and 24 (49%) with closed apertures at apices (<1 mm). In general, no relevant differences were detected between immature and mature avulsed and replanted teeth with regard to the occurrence of complications (for details see supplementary online information).

Discussion

The present retrospective clinical study reports key variables that are closely linked to TDI and its dental management (Tables 1–3) and, more importantly, investigates the long-term outcome of 49 avulsed and replanted permanent teeth (Fig. 2). The first noticeable aspect is that the observed outcomes are very heterogeneous; they range from symptom-free healing to inflammation and rapid tooth loss. This study found an overall tooth survival rate of 65.3% within a mean observation period of 3.5 years for replanted avulsed teeth. This is considerably inferior to the success rates of most other treatment procedures in modern dentistry, including dental traumatology, but it is in line with other reports on replanted avulsed teeth, showing survival rates between 50.0% and 83.3%^{16–18,20,27,28} and emphasizing the severity of this specific type of TDI. The most desirable outcome after avulsion is functional healing, which was observed in 26.5% (N = 13/49) of all monitored cases and did not lead to the loss of a single tooth during the observation period (Fig. 2b). In contrast, all the teeth showing inflammatory resorption (N = 11/49, 22.5%) were lost within the first 4 years after the accident, with the highest probability of loss within the first two years post-trauma (Fig. 2d). In comparison, the teeth showing replacement resorption (N = 25/49, 51.0%) may remain clinically asymptomatic for many years, resulting in a lower probability of tooth loss in the first three years after trauma (Fig. 2c). Tooth loss related to replacement resorption (N = 6/24, 25.0%) may occur as a long-term consequence mostly due to crown fractures following extensive root resorption. It can be concluded that replanted avulsed teeth that do not show any signs of resorption within the first three years after the accident are likely to remain symptom-free, but for teeth affected by resorption, tooth loss, possibly years after the accident, is a likely outcome. As most cases of avulsion occur in juvenile patients^{3,29}, it is of clinical importance to preserve the tooth and surrounding bone tissue to provide optimal, definitive, prosthodontic rehabilitation under the possibility of later treatment with dental implants.

In this study no conclusive association between the stage of root development and potential complications in avulsed and replanted teeth was registered (supplementary information). This finding may support the initially mentioned hypothesis that the PDL protects the tooth against active osteoclastic cells. Thus, the severity of PDL damage may have a greater influence on the occurrence of resorptions and/or tooth loss than the stage of root development. Nevertheless, this assumption needs verification in future and larger cohort studies.

Variable	Group	Tooth survival		Tooth loss	
		N	%	N	%
Dry storage time	0–15 min (N = 5)	4	80.0	1	20.0
	16–60 min (N = 6)	4	66.7	2	33.3
	>60 min (N = 10)	7	70.0	3	30.0
	Missing information (N = 28)	17	60.7	11	39.3
Extra-alveolar storage time	0–15 min (N = 2)	2	100.0	—	—
	16–60 min (N = 3)	3	100.0	—	—
	61–120 min (N = 12)	8	66.7	4	33.3
	>120 min (N = 14)	8	57.1	6	42.9
	Missing information (N = 18)	11	61.1	7	38.9
Storage medium	Tooth rescue box (N = 13)	11	84.6	2	15.4
	Normal saline (N = 4)	3	75.0	1	25.0
	Milk (N = 8)	4	50.0	4	50.0
	Intraoral (N = 1)	1	100.0	—	—
	Tap water (N = 2)	—	—	2	100.0
	Dry storage (N = 2)	2	100.0	—	—
	Missing information (N = 19)	11	57.9	8	42.1
Systemic antibiotics	Tetracycline (N = 13)	8	61.5	5	38.5
	Penicillin (N = 10)	8	80.0	2	20.0
	Other antibiotic (N = 5)	4	80.0	1	20.0
	No antibiotic (N = 5)	5	100.0	—	—
	Missing information (N = 16)	7	43.8	9	56.3
Timespan: TDI to trepanation	0–14 d (N = 17)	11	64.7	6	35.3
	15–21 d (N = 9)	6	66.7	3	33.3
	22–60 d (N = 8)	4	50.0	4	50.0
	>60 d (N = 10)	8	80.0	2	20.0
	Missing information (N = 5)	3	60.0	2	40.0
Splinting time	1–20 d (N = 22)	15	68.2	7	31.8
	21–40 d (N = 15)	9	60.0	6	40.0
	>41 d (N = 8)	6	75.0	2	25.0
	Missing information (N = 4)	2	50.0	2	50.0
Total	(N = 49)	32	65.3	17	34.7

Table 2. Descriptive survival data of replanted avulsed teeth with a minimum follow-up of 60 days in relation to relevant clinical variables.

It is common knowledge that the prompt rescue and replantation of an avulsed tooth will enhance the probability of achieving a favourable outcome after trauma¹⁵. Based on the data of the included cases, optimal tooth rescue is a rare and exceptional occurrence in real-life settings, which is illustrated by the documented average dry storage time of 82 min and mean of 173 min until replantation (Table 1). Only two teeth, in the same patient, were replanted immediately on the accident site, and only three more were placed in a tooth rescue box within 15 min after the accident. This supports the recommendation that tooth rescue, often provided by non-professionals, is of the utmost importance for the fate of avulsed teeth. The widespread and sustainable availability of special physiological storage media and, more importantly, knowledge of how to manage the replantation of avulsed teeth on-site need a major boost in awareness in terms of medical first aid guidance. Considering that such proposals have already been made in the past, the uncertain coverage of costs and the unpredictability of the location and timing of TDI complicate the establishment of a close and ubiquitous tooth rescue service³⁰. Furthermore, deviations in the treatment intervals were noticed (Table 2), despite all efforts to adhere to international guidelines¹⁵. In particular, in some cases, the splinting time was exceeded, which also resulted in delayed endodontic treatment (Table 1). This might be partially because of the lack of patient compliance.

Even less encouraging for clinicians is the low long-term survival probability of avulsed and replanted teeth and limited treatment options to control complications at a later stage. One reason for these issues is the early and unpredictable appearance of inflammatory resorption. Even if endodontic treatment is provided in a timely manner, inflammation and/or resorption can lead to the rapid destruction of dental hard and/or bone tissue, possibly leading to gutta-percha being integrated into the bone tissue. Experiencing the possibility of early destructive resorption led to modification of the endodontic treatment procedure in the present study population. After ~2010, definitive endodontic treatment was no longer carried out earlier than one year after TDI and was carried out only under the condition that no resorption was diagnosed to avoid the challenging removal of definite root canal filling material from the partially resorbed tooth and replacing bone.

Variable	Group	Functional healing		Replacement resorption		Inflammatory resorption	
		N	%	N	%	N	%
Dry storage time	0–15 min (N = 5)	3	60.0	2	40.0	—	—
	16–60 min (N = 6)	2	33.3	2	33.3	2	33.3
	>60 min (N = 10)	2	20.0	5	50.0	3	30.0
	Missing information (N = 28)	6	21.4	16	57.1	6	21.4
Extra- alveolar storage time	0–15 min (N = 2)	2	100.0	—	—	—	—
	16–60 min (N = 3)	2	66.7	1	33.3	—	—
	61–120 min (N = 12)	2	16.7	10	83.3	—	—
	>120 min (N = 14)	2	14.3	6	42.9	6	42.9
	Missing information (N = 18)	5	27.8	8	44.4	5	27.8
Storage medium	Tooth rescue box (N = 13)	7	53.8	4	30.8	2	15.4
	Normal saline (N = 4)	1	25.0	3	75.0	—	—
	Milk (N = 8)	0	0.0	5	62.5	3	37.5
	Intraoral (N = 1)	1	100.0	—	—	—	—
	Tap water (N = 2)	—	—	2	100.0	—	—
	Dry storage (N = 2)	—	—	2	100.0	—	—
	Missing information (N = 19)	4	21.1	9	47.4	6	31.6
Systemic antibiotics	Tetracycline (N = 13)	3	23.1	6	46.2	4	30.8
	Penicillin (N = 10)	4	40.0	5	50.0	1	10.0
	Other antibiotic (N = 5)	2	40.0	2	40.0	1	20.0
	No antibiotic (N = 5)	2	40.0	3	60.0	—	—
	Missing information (N = 16)	2	12.5	9	56.3	5	31.3
Timespan: TDI to trepanation	0–14 d (N = 17)	5	29.4	8	47.1	4	23.5
	15–21 d (N = 9)	2	22.2	4	44.4	3	33.3
	22–60 d (N = 8)	2	25.0	4	50.0	2	25.0
	>60 d (N = 10)	4	40.0	4	40.0	2	20.0
	Missing information (N = 5)	1	20.0	4	80.0	—	—
Splinting time	1–20 d (N = 22)	8	36.4	10	45.5	4	18.2
	21–40 d (N = 15)	3	20.0	8	53.3	4	26.7
	>41 d (N = 8)	2	25.0	4	50.0	2	25.0
	Missing information (N = 4)	—	—	3	75.0	1	25.0
Total	(N = 49)	13	26.5	25	51.0	11	22.5

Table 3. Descriptive data on functional healing, replacement resorption and inflammatory resorption for replanted avulsed teeth with a minimum follow-up of 60 days in relation to relevant clinical variables.

To treat avulsed teeth after unfavourable tooth rescue, most techniques, until now, have aimed at delaying the onset and/or limiting the extent of replacement resorption. Panzarini *et al.*³¹ reviewed strategies for treating the root surface or PDL prior to replantation with a variety of agents, e.g., antibiotics, enamel matrix proteins, acid etching solutions, fluoride, corticosteroids, or bisphosphonates, but concluded that none of the reviewed reports offered a treatment that could prevent or heal ankylosis or replacement resorption in teeth with severely damaged PDL cells. New approaches for research activities based on the underlying cell biology are urgently needed, with the aim of finding a way to restore or rebuild the PDL to prevent tooth loss in replanted teeth after unfavourable tooth rescue³².

This longitudinal, retrospective clinical study has strengths and limitations. Mainly, the study was based on a longitudinal recall over several years of caring for patients who received dental care due to avulsion between 2004 and 2017. Long-term and detailed data for TDI cases, especially the avulsion of permanent teeth, have been rare in the last decade^{16,17,20}; therefore, current information is required to reflect the present state of clinical practice. Although a practice-based, retrospective study design is often considered less optimal, particularly due to the possibility of missing information (Tables 1–3), this design might still be the most feasible approach to study the outcome of replanted permanent teeth in humans under real-life circumstances. The use of a randomized, prospective study design would have been more appropriate to collect data systematically, but it is difficult to subject patients, most of whom are underage and in an acute emergency situation, to the necessary preliminary procedure. One limitation of this study was that several patients with replanted teeth decided not to receive follow-up treatment at the university hospital, which resulted in a smaller sample size. Furthermore, only those cases with a minimum observation time of 60 days were included, which not only further reduced the sample size but also helped to limit the heterogeneity of the study population. However, several patients who did not receive immediate dental care at the university hospital after TDI but had been referred to the university hospital at a later time due to associated complications were included. This may have led to an overrepresentation of undesirable events in this case series. The small sample size limits the possible use of regression analyses. Therefore, solely descriptive statistical data are provided (Tables 1–3), presenting an overview of the current findings instead of detailed

explorative analyses. To include larger numbers of cases, the urgent need for a well-standardized, multi-centre clinical study or specialist network aiming to investigate possible outcome scenarios after tooth avulsion should be emphasized.

Conclusions

One-third of replanted avulsed teeth were lost during the mean observation period of 3.5 years, and only one out of four replanted teeth showed functional healing. Teeth were lost earlier in cases linked to inflammatory resorption (mean, 1.7 years) than in cases linked to replacement resorption (mean, 6.1 years). Therefore, it can be concluded that tooth avulsion remains a severe dental injury with an unpredictable prognosis, which demands new fundamental research aiming to maintain and/or regenerate the PDL after tooth avulsion.

Received: 12 August 2019; Accepted: 10 January 2020;

Published online: 18 February 2020

References

- Andreasen, J. O., Andreasen, F. M. & Andersson, L. eds. *Textbook And Color Atlas Of Traumatic Injuries To The Teeth* (Wiley Blackwell, Hoboken, NJ, 2019).
- Trope, M. Avulsion of permanent teeth. Theory to practice. *Dent. Traumatol.* **27**, 281–294, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2011.01003.x> (2011).
- Bücher, K., Neumann, C., Hickel, R. & Kühnisch, J. Traumatic dental injuries at a German university clinic 2004–2008. *Dent. Traumatol.* **29**, 127–133, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2012.01149.x> (2013).
- Pohl, Y., Filippi, A. & Kirschner, H. Results after replantation of avulsed permanent teeth. I. Endodontic considerations. *Dent. Traumatol.* **21**, 80–92, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2004.00297.x> (2005).
- Roskamp, L. et al. Types of External Root Resorption of Replanted Teeth. Analysis of the Clinical Aspects and of Interleukin-4 Gene Polymorphisms Involvement. *J Endod.* <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.06.027> (2017).
- Andreasen, J. O., Bakland, L. K., Flores, M. T., Andreasen, F. M. & Andersson, L. eds. *Traumatic Dental Injuries. A Manual* (Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, U.K., 2011).
- Andreasen, J. O., Borum, M. K., Jacobsen, H. L. & Andreasen, F. M. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Endod. Dent. Traumatol.* **11**, 76–89 (1995).
- Andersson, L. & Bodin, I. Avulsed human teeth replanted within 15 minutes - a long-term clinical follow-up study. *Endod. Dent. Traumatol.* **6**, 37–42, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1990.tb00385.x> (1990).
- Iglesias-Linares, A. & Hartsfield, J. K. Cellular and molecular pathways leading to external root resorption. *J. Dent. Res.* **96**, 145–152, <https://doi.org/10.1177/0022034516677539> (2017).
- Fuss, Z., Tsesis, I. & Lin, S. Root resorption - diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent. Traumatol.* **19**, 175–182, <https://doi.org/10.1034/j.1600-9657.2003.00192.x> (2003).
- Trope, M. Root resorption due to dental trauma. *Endod. Topics* **1**, 79–100, <https://doi.org/10.1034/j.1601-1546.2002.10106.x> (2002).
- Hammarström, L., Blomlöf, L. & Lindskog, S. Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption. *Dent. Traumatol.* **5**, 163–175, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1989.tb00354.x> (1989).
- Flores, M. T. et al. Guidelines for the management of traumatic dental injuries. II. Avulsion of permanent teeth. *Dent. Traumatol.* **23**, 130–136, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2007.00605.x> (2007).
- American Association of Endodontists. The recommended guidelines of the American Association of Endodontists for the treatment of traumatic dental injuries. Available at: <https://www.aae.org/specialty/clinical-resources/guidelines-position-statements/> (2013).
- Andersson, L. et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries. 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent. Traumatol.* **28**, 88–96, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2012.01125.x> (2012).
- Werder, P. von Arx, T. & Chappuis, V. Treatment outcome of 42 replanted permanent incisors with a median follow-up of 2.8 years. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* **121**, 312–320 (2011).
- Petrovic, B., Marković, D., Peric, T. & Blagojevic, D. Factors related to treatment and outcomes of avulsed teeth. *Dent. Traumatol.* **26**, 52–59, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2009.00836.x> (2010).
- Pohl, Y., Wahl, G., Filippi, A. & Kirschner, H. Results after replantation of avulsed permanent teeth. III. Tooth loss and survival analysis. *Dent. Traumatol.* **21**, 102–110, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2004.00299.x> (2005).
- Chappuis, V. & von Arx, T. Replantation of 45 avulsed permanent teeth: a 1-year follow-up study. *Dent. Traumatol.* **21**, 289–296 (2005).
- Wang, G., Wang, C. & Qin, M. A retrospective study of survival of 196 replanted permanent teeth in children. *Dent. Traumatol.*, <https://doi.org/10.1111/edt.12475> (2019).
- Pohl, Y., Tekin, U., Boll, M., Filippi, A. & Kirschner, H. Investigations On A Cell Culture Medium For Storage And Transportation Of Avulsed Teeth. *Aust. Endod. J.* **25**, 70–75, <https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.1999.tb00092.x> (1999).
- Hinckfuss, S. E. & Messer, L. B. An evidence-based assessment of the clinical guidelines for replanted avulsed teeth. Part I. Timing of pulp extirpation. *Dent. Traumatol.* **25**, 32–42, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00727.x> (2009).
- Bücher, K. et al. Long-term outcome of MTA apexification in teeth with open apices. *Quintessence Int.* **47**, 473–482, <https://doi.org/10.3290/j.qi.a35702> (2016).
- Kling, M., Cvek, M. & Mejäre, I. A. Rate and predictability of pulp revascularization in therapeutically reimplemented permanent incisors. *Dent. Traumatol.* **2**, 83–89, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1986.tb00132.x> (1986).
- Trope, M., Moshonov, J., Nissan, R., Bux, P. & Yesilsoy, C. Short vs. long-term calcium hydroxide treatment of established inflammatory root resorption in replanted dog teeth. *Dent. Traumatol.* **11**, 124–128, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1995.tb00473.x> (1995).
- Farewell, V. T. & Matthews, D. E. eds. *Using and Understanding medical Statistics. 113 tables* (Karger, Basel, 2007).
- Barrett, E. J. & Kenny, D. J. Avulsed permanent teeth: a review of the literature and treatment guidelines. *Endod. Dent. Traumatol.*, 153–163 (1997).
- Andreasen, J. O., Borum, M. K., Jacobsen, H. L. & Andreasen, F. M. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 1. Diagnosis of healing complications. *Endod. Dent. Traumatol.* **11**, 51–58, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.1995.tb00461.x> (1995).
- Lam, R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries. A review of the literature. *Aust Dent J* **61**(Suppl 1), 4–20, <https://doi.org/10.1111/adj.12395> (2016).
- Filippi, C., Kirschner, H., Filippi, A. & Pohl, Y. Practicability of a tooth rescue concept. The use of a tooth rescue box. *Dent. Traumatol.* **24**, 422–429, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00598.x> (2008).
- Panzarini, S. R. et al. Treatment of root surface in delayed tooth replantation. A review of literature. *Dent. Traumatol.* **24**, 277–282, <https://doi.org/10.1111/j.1600-9657.2008.00555.x> (2008).
- Wang, Z.-S. et al. The use of platelet-rich fibrin combined with periodontal ligament and jaw bone mesenchymal stem cell sheets for periodontal tissue engineering. *Scientific reports* **6**, 28126, <https://doi.org/10.1038/srep28126> (2016).

Author contributions

All authors listed in the paper have contributed sufficiently to fulfil the criteria for authorship according to the ICMJE guidelines. All authors have read and approved the final manuscript. D.D.M. was responsible for data collection, statistical analysis and manuscript writing. R.B. collected and analysed the data. K.B., M.R., J.K. and R.H. interpreted the data and were responsible for co-writing the manuscript. J.K. was the principal investigator and co-wrote the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59843-1>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to J.K.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

6. Literaturverzeichnis

1. Glendor, U. Epidemiology of traumatic dental injuries. a 12 year review of the literature. *Dent. Traumatol.* **24**, 603–611 (2008).
2. Petti, S., Glendor, U. & Andersson, L. World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis-One billion living people have had traumatic dental injuries. *Dent. Traumatol.* **34**, 71–86 (2018).
3. Lam, R. Epidemiology and outcomes of traumatic dental injuries. A review of the literature. *Aust. Dent. J.* **61 Suppl 1**, 4–20 (2016).
4. Ehrenfeld, M. & Hickel, R. Traumatologie der Zähne und des Zahnhalteapparates in *Zahnärztliche Chirurgie*, edited by N. Schwenzer & M. Ehrenfeld (THIEME, Stuttgart, 2009), Vol. 4, pp. 58–73.
5. Filippi, A. Unfallbedingte Zahnverletzungen - Klassifikation, Terminologie und Risikofaktoren. *Quintessenz.* **60**, 525–529 (2009).
6. Andersson, L. et al. Classification, Epidemiology and Etiology in *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*, edited by J. O. Andreasen, F. M. Andreasen & L. Andersson (Wiley Blackwell, Hoboken, NJ, 2019), pp. 252–294.
7. Andreasen, J. O., Andreasen, F. M. & Tsilingaridis, G. Avulsions in *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*, edited by J. O. Andreasen, F. M. Andreasen & L. Andersson (Wiley Blackwell, Hoboken, NJ, 2019), pp. 444–488.
8. Bastone, E. B., Freer, T. J. & McNamara, J. R. Epidemiology of dental trauma. A review of the literature. *Aust. Dent. J.* **45**, 2–9 (2000).
9. Bücher, K., Neumann, C., Hickel, R. & Kühnisch, J. Traumatic dental injuries at a German university clinic 2004-2008. *Dent. Traumatol.* **29**, 127–133 (2013).
10. Müller, D. D. et al. Survival and complication analyses of avulsed and replanted permanent teeth. *Sci. Rep.* **10**, 2841 (2020).
11. Pohl, Y., Tekin, U., Boll, M., Filippi, A. & Kirschner, H. Investigations On A Cell Culture Medium For Storage And Transportation Of Avulsed Teeth. *Aust. Endod. J.* **25**, 70–75 (1999).
12. Andreasen, J. O., Borum, M. K., Jacobsen, H. L. & Andreasen, F. M. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 4. Factors related to periodontal ligament healing. *Endod. Dent. Traumatol.* **11**, 76–89 (1995).
13. Iglesias-Linares, A. & Hartsfield, J. K. Cellular and molecular pathways leading to external root resorption. *J. Dent. Res.* **96**, 145–152 (2017).
14. Andersson, L. & Bodin, I. Avulsed human teeth replanted within 15 minutes. a long-term clinical follow-up study. *Endod. Dent. Traumatol.* **6**, 37–42 (1990).
15. Roskamp, L. et al. Types of External Root Resorption of Replanted Teeth. Analysis of the Clinical Aspects and of Interleukin-4 Gene Polymorphisms Involvement. *J Endod* **43**, 1792-1796 (2017).
16. Barnett, F. The role of endodontics in the treatment of luxated permanent teeth. *Dent. Traumatol.* **18**, 47–56 (2002).
17. Moule, A. J. & Moule C. A. The endodontic management of traumatized permanent anterior teeth. A review. *Aust. Dent. J.* **52**, S122–S137 (2007).
18. Fuss, Z., Tsesis, I. & Lin, S. Root resorption - diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dent. Traumatol.* **19**, 175–182 (2003).
19. Panzarini, S. R. et al. Treatment of root surface in delayed tooth replantation. A review of literature. *Dent. Traumatol.* **24**, 277–282 (2008).
20. Trope, M. Root Resorption due to Dental Trauma. *Endod. Topics* **1**, 79–100 (2002).
21. Hammarström, L., Blomlöf, L. & Lindskog, S. Dynamics of dentoalveolar ankylosis and associated root resorption. *Dent. Traumatol.* **5**, 163–175 (1989).

22. Levin, L. *et al.* International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries. General introduction. *Dent. Traumatol.* **36**, 309–313 (2020).
23. Bissinger, R. *et al.* Treatment outcomes after uncomplicated and complicated crown fractures in permanent teeth. *Clin. Oral Investig.* **25**, 133–143 (2021).
24. Bissinger, R., Müller, D. D., Hickel, R. & Kühnisch, J. Survival analysis of adhesive reattachments in permanent teeth with crown fractures after dental trauma. *Dent. Traumatol.* **37**, 208–214 (2021).
25. Matthews, D. E. & Farewell, V. T. *Using and understanding medical statistics. 113 tables.* 4th ed. (Karger, Basel, 2007).
26. Flores, M. T. *et al.* Guidelines for the management of traumatic dental injuries. II. Avulsion of permanent teeth. *Dent. Traumatol.* **23**, 130–136 (2007).
27. Andersson, L. *et al.* International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries. 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent. Traumatol.* **28**, 88–96 (2012).
28. Fouad, A. F. *et al.* International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries. 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent. Traumatol.* **36**, 331–342 (2020).
29. Bezgin, T. & Sonmez, H. Review of current concepts of revascularization/revitalization. *Dent. Traumatol.* **31**, 267–273 (2015).
30. Andreasen, F. M. & Kahler, B. Pulpal response after acute dental injury in the permanent dentition. Clinical implications-a review. *J Endod* **41**, 299–308 (2015).
31. Yanpiset, K. & Trope, M. Pulp revascularization of replanted immature dog teeth after different treatment methods. *Endod. Dent. Traumatol.* **16**, 211–217 (2000).
32. Bücher, K. *et al.* Long-term outcome of MTA apexification in teeth with open apices. *Quintessence Int.* **47**, 473–482 (2016).
33. Werder, P., Arx, T. von & Chappuis, V. Treatment outcome of 42 replanted permanent incisors with a median follow-up of 2.8 years. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* **121**, 312–320 (2011).
34. Petrovic, B., Marković, D., Peric, T. & Blagojevic, D. Factors related to treatment and outcomes of avulsed teeth. *Dent. Traumatol.* **26**, 52–59 (2010).
35. Pohl, Y., Wahl, G., Filippi, A. & Kirschner, H. Results after replantation of avulsed permanent teeth. III. Tooth loss and survival analysis. *Dent. Traumatol.* **21**, 102–110 (2005).
36. Barrett, E.J. & Kenny, D. J. Avulsed permanent teeth. a review of the literature and treatment guidelines. *Endod. Dent. Traumatol.* **13**, 153–163 (1997).
37. Andreasen, J. O., Borum, M. K., Jacobsen, H. L. & Andreasen, F. M. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 1. Diagnosis of healing complications. *Endod. Dent. Traumatol.* **11**, 51–58 (1995).
38. Wang, G., Wang, C. & Qin, M. A retrospective study of survival of 196 replanted permanent teeth in children. *Dent. Traumatol.* (2019).
39. Coste, S. C. *et al.* Survival of Replanted Permanent Teeth after Traumatic Avulsion. *J. Endod.* **46**, 370–375 (2020).
40. Andreasen, J. O., Borum, M. K., Jacobsen, H. L. & Andreasen, F. M. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 2. Factors related to pulpal healing. *Endod. Dent. Traumatol.* **11**, 59–68 (1995).

Danksagung

Mein Dank geht an Vinay Pitchika für seine Hilfe bei der Datenformatierung, an Thomas Obermaier für kompetente Antworten bei allen Computerfragen und an meinen Vater, Otto Müller, dessen gütige Unterstützung mir das Studium der Zahnmedizin und nahezu ein Jahr Vollzeitforschung ermöglichte. Außerdem möchte ich mich bei meinen Kollegen und Ko-Autoren für die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit und den kollegialen Umgang bedanken.